

Aus der Rheuma-Kinderklinik der Inneren Mission
in Garmisch-Partenkirchen

Chefärztin: Professor Dr. med. E. Stoeber

Klinisch-statistische Untersuchungen
über
therapeutisch bedingte Strumen
beim Rheumatismus im Kindesalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GERD BEYER

aus

Berlin-Dahlem

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Stoeber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. Wiskott
Dekan:	Prof. Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung:	7. 12. 1965



Klinisch-statistische Untersuchungen über therapeutisch bedingte Strumen beim Rheumatismus im Kindesalter

Von GERD BEYER

Mit 3 Abbildungen in 5 Einzeldarstellungen und 2 Tabellen

(Eingegangen am 9. September 1965)

Obwohl die rheumatoide Arthritis (primär chron. Polyarthritits) im Erwachsenenalter ungleich häufiger ist als beim Kind, sind bisher nur Einzelfälle von Strumenbildung bei der medikamentösen antirheumatischen Behandlung des Erwachsenen beobachtet worden. Auffallend ist demgegenüber das häufige Auftreten von Schilddrüsenvergrößerungen bei langfristig mit den sog. Antirheumatika bzw. Corticosteroidhormonen behandelten Kindern.

Krankengut

Die Untersuchungen stützen sich auf das Krankengut der Rheuma-Kinderklinik der Inneren Mission in Garmisch-Partenkirchen aus den Jahren 1956 bis 1963. 275 Kinder und Jugendliche im Alter bis zu 16 Jahren, die zu Beginn der klinischen Therapie noch keine Struma hatten, wurden wegen rheumatoider Arthritis (primär chron. Polyarthritits), klassischem Morbus STILL und chron. rezidivierenden rheumatischen Fiebers langfristig mit synthetischen Nebennierenrindenhormonen, mit Butazolidin® oder der Kombination von Butazolidin® und Corticosteroiden behandelt. Dabei entfallen im einzelnen auf die

alleinige Corticosteroidbehandlung	99 Patienten,
alleinige Butazolidintherapie	96 Patienten,
Kombinationsbehandlung mit Butazolidin® und Corticosteroiden	80 Patienten.

Ergebnisse

Eine Zunahme des Halsumfangs unter der antirheumatischen Langzeittherapie mit den besagten Pharmaka war bei insgesamt 71 Patienten zu beobachten, während sich bei 215 Kindern keine Anzeichen einer Schilddrüsenvergrößerung feststellen ließen. In Prozentwerten ausgedrückt entspricht dies einem Strumenanteil von 24,825 % am gesamten Untersuchungsgut.

Die Häufigkeit der Strumenbildung in den einzelnen Medikationsbereichen ist in Tab. 1 dargestellt. Dabei zeigt sich, daß bei der Kombinationsbehandlung mit Butazolidin® und synthet. Nebennierenrindenhormonen die weitaus meisten, bei der reinen Corticosteroidapplikation die wenigsten Strumen auftraten. Auch unter Berücksichtigung der oberen und unteren Fehlergrenzen (statistische Sicherheit: 99 %) sind die entsprechenden Werte signifikant (Corticosteroide: 3,06–19,16 % Strumen; Butazolidin®: 12,72 bis 35,20 % Strumen; Kombinationstherapie: 24,70–52,80 % Strumen).

Tab. 1. Häufigkeit der Strumenbildung bei der antirheumatischen Langzeittherapie.
Aufgliederung nach der Art der verabfolgten Medikation.

Therapie	Struma pos.	keine Struma	insges.	stat. Fehler
Corticosteroide	11 Fälle = 11,11 %	88 Fälle = 88,88 %	99 Fälle	$\leq \pm 8,05 \% $
Butazolidin®	23 Fälle = 23,96 %	73 Fälle = 76,04 %	96 Fälle	$\leq \pm 11,24 \% $
Kombinationsth. But.® + Corticost.	31 Fälle = 38,75 %	49 Fälle = 61,25 %	80 Fälle	$\leq \pm 14,05 \% $
insgesamt	65	210	275	

Struma und Alter der behandelten Kinder

Am häufigsten hat sich die Schilddrüsenvergrößerung bei den jüngeren Kindern entwickelt. Nach ihrem Lebensalter waren die Patienten wie folgt einzuteilen:

- Altersgruppe 1: Säuglinge und Kleinkinder bis 30 Monate,
- Altersgruppe 2: Kinder zwischen 30 Monaten und 7 Jahren,
- Altersgruppe 3: Kinder zwischen 7 und 12 Jahren,
- Altersgruppe 4: Kinder zwischen 12 und 15 Jahren,
- Altersgruppe 5: Jugendliche ab 15 Jahren.

(Grenztermin zwischen den einzelnen Altersgruppen ist der vollendete 30. Lebensmonat bzw. das vollendete 7., 12. und 15. Lebensjahr).

Die Altersgruppe 1 wird durch drei Kinder vertreten, von denen bei zweien eine Struma auftrat, während unter 16 Patienten der Altersgruppe 5 nur ein einziger Fall einer Schilddrüsenvergrößerung nachgewiesen werden konnte. Die Verhältnisse, wie sie für die Altersgruppen 2 mit 4 zutreffen, sollen durch Tab. 2 veranschaulicht werden:

Tab. 2. Krankengut der Altersgruppen 2 mit 4:

- Altersgruppe 2: Kinder zwischen 30 Monaten und 7 Jahren,
- Altersgruppe 3: Kinder zwischen 7 und 12 Jahren,
- Altersgruppe 4: Kinder zwischen 12 und 15 Jahren.

Altersgruppe	Struma pos.	keine Struma	insges.	stat. Fehler
2	19 Fälle = 31,44 %	41 Fälle = 68,56 %	60	$\leq \pm 15,64 \% $
3	29 Fälle = 23,20 %	96 Fälle = 76,80 %	125	$\leq \pm 9,74 \% $
4	14 Fälle = 19,72 %	57 Fälle = 80,28 %	71	$\leq \pm 12,18 \% $
insgesamt	62	194	256	

Strumenhäufigkeit in Relation zum Geschlecht der Patienten

Von den insgesamt 275 rheumatischen Kindern waren 120 Knaben. Der Anteil der Mädchen am Krankengut betrug 155 Patienten, darunter 33 Strumenfälle, während bei den Knaben 32 Strumen beobachtet wurden. Mit der statistischen Sicherheit von 99 % entspricht dies folgenden Prozentwerten:

- | | |
|--|---------------|
| a) Für die Anzahl der bei den männlichen Patienten aufgetretenen Strumen | 15,91–36,63 % |
| b) Für die Anzahl der bei den weiblichen Patienten aufgetretenen Strumen | 12,81–29,77 % |

Die errechneten Intervalle lassen erkennen, daß beide Geschlechter in annähernd gleicher Häufigkeit von der Kropfentstehung betroffen waren.

Der Prozentsatz für die bei den Knaben aufgetretenen Strumen liegt durchschnittlich um 4,98 % höher als die Kropfquote bei den Mädchen. Umgerechnet würde dies einer 1,234mal stärkeren Kropfhäufigkeit entsprechen. Diese Größe ist jedoch nur wenig signifikant und augenscheinlich zu gering, um eine statistisch eindeutige Bevorzugung des männlichen Geschlechts bei der therapiebedingten Strumenbildung zum Ausdruck zu bringen. Der Befund darf daher lediglich als Beweis dafür gelten, daß die Strumen der hier besprochenen Genese beim weiblichen Geschlecht keinesfalls häufiger als beim männlichen angetroffen werden.

Beim Vergleich zwischen maximaler Strumengröße und der Höhe der verabreichten Medikation zeigte sich, daß der alleinigen Corticosteroidapplikation der geringste und der Kombinationstherapie mit Butazolidin® und synthetischen Nebennierenrindenhormonen der stärkste strumigene Effekt zuzuschreiben ist. Die Größe der Struma ist in den beobachteten therapeutischen Mengenbereichen direkt proportional der Dosis der verabreichten Pharmaka. Es wurden die Verhältnisse bei Gabe von 300 bis 600 mg Butazolidin® pro m² Körperoberfläche und Tag bzw. bis zu 13 mg Corticosteroide pro m² Körperoberfläche und Tag (bei der Kombinationsbehandlung von 5 bis 10 mg Corticosteroide pro m² Körperoberfläche und Tag) innerhalb eines Behandlungszeitraums von 100 bis 350 Tagen untersucht.

Abhängigkeit der Strumen von der Dauer der Medikation

Bei gleichbleibenden therapeutischen Dosen war unter dem Einfluß von Butazolidin® sowie bei der Kombinationstherapie mit Butazolidin® und synthet. Nebennierenrindenhormonen während der ersten 40 bis 50 Behandlungstage („Initialphase“ der Kropfentstehung) eine rasche, heftige Vergrößerung der Halsumfänge zu beobachten. In einer darauffolgenden „Stagnationsphase“, die bei der Butazolidinmedikation bis etwa zum 90., bei der Kombinationstherapie bis zum 75. Behandlungstag dauerte, zeigten die Strumen keine wesentliche Veränderung, während sie sich in einer dritten, „abfallenden“ Phase (90. bis 150. bzw. 75. bis 100. Behandlungstag) allmählich wieder verkleinerten.

Klinisch ist das Butazolidin® auch heute noch die am besten hormoneinsparende antiphlogistische und antidoloreuse Substanz bei langzeitiger Corticosteroidtherapie von Kindern mit rheumatoider Arthritis (primär chron. Polyarthrit), Morbus STILL und chron. rezidivierendem rheumatischem Fieber. Es erscheint daher wichtig, zu betonen, daß die Strumenbildung klinisch nur in etwa 8 % der Fälle zum Absetzen des Mittels zwang und daß die Halsumfänge sich nach Absetzen des Butazolidin® in verhältnismäßig kurzer Zeit wieder verringert und teilweise auch normalisiert haben.

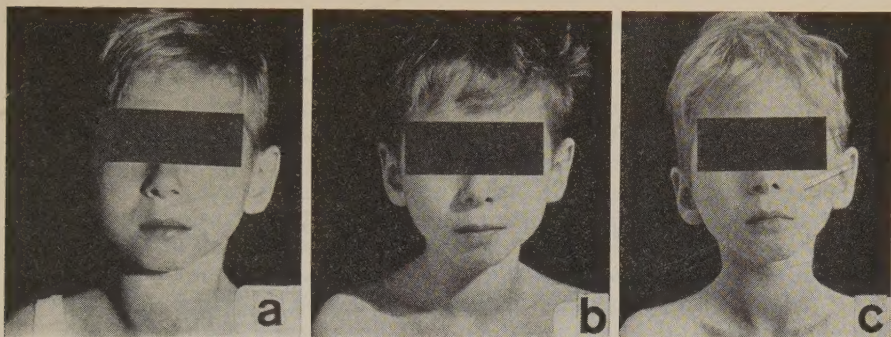


Abb. 1. Frank K., 8 Jahre, rheumatoide Arthritis. Behandlung mit Butazolidin. a. 391. Behandlungstag. Butazolidindosis: 563 mg/m^2 und Tag, 233 Tage lang, dann 282 mg pro m^2 und Tag, 158 Tage lang. Zunahme des Halsumfangs: $2,5 \text{ cm}$ gegenüber dem Normalwert. b. 435. Behandlungstag. Butazolidindosis: 282 mg/m^2 und Tag. Halsumfang gegenüber dem Normalwert: $+ 1,8 \text{ cm}$. c. 572. Behandlungstag. Butazolidindosis: 282 mg/m^2 und Tag. Halsumfang gegenüber dem Normalwert: $+ 1,5 \text{ cm}$.

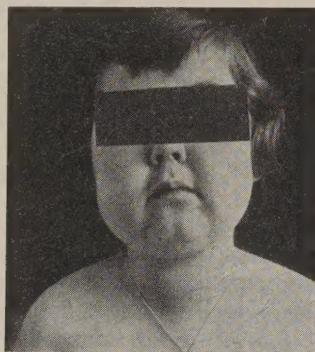


Abb. 2. Claudia B., $6\frac{3}{4}$ Jahre, Morbus STILL, Kombinationsbehandlung mit Butazolidin und synthet. Nebennierenrindenhormonen. Im Verlauf der Therapie kam es zur Ausbildung einer deutlichen Struma in Verbindung mit einem CUSHING-Syndrom.

Strumenbildung unter dem Einfluß anderer antirheumatisch wirksamer Therapeutika

Eine noch größere Kropfhäufigkeit als bei der Langzeitbehandlung mit den bisher besprochenen Medikamenten ließ die langfristige Verabreichung von Tanderil[®]) erkennen. Von sieben rheumatischen Kindern bekamen vier eine Struma, während nur drei Patienten keine Struma aufwiesen. Weiteren vier Kindern wurde Tanderil[®] mit Corticosteroiden kombiniert verabreicht. Bei ihnen ist die Schilddrüsenvergrößerung in zwei Fällen aufgetreten.

An einzelnen versuchsweise mit Tomanol[®], einem Kombinationspräparat aus Isopyrin (= 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylaminopyrazolon) und Phenylbutazon behandelten rheumatischen Kindern konnte ebenfalls die Ausbildung therapiebedingter Kropfe beobachtet werden. Die Pharmakologie des Präparats läßt darauf schließen, daß sein Einfluß auf die Schilddrüse in etwa dem des Butazolidin[®] gleichgesetzt werden kann.

Ein $12\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen, das an rheumatischem Fieber erkrankt war, wurde mit Pyramidon[®] behandelt. Die Dosis lag im Mittel bei $1,16 \text{ g/m}^2$ Kör-

*) Zur Pharmakologie des Tanderil[®] siehe H. K. v. RECHENBERG, Butazolidin (Stuttgart, 1961).

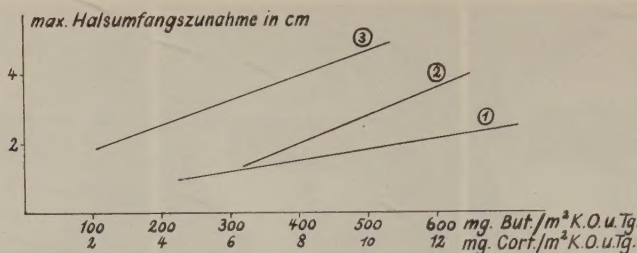


Abb. 3. Maximale Halsumfangszunahme der Patienten in Abhängigkeit von der Dosis der verabreichten Pharmaka (in mg/m^2 Körperoberfläche und Tag). — Corticosteroide. — Butazolidin ®. — Kombinationsbehandlung (Butazolidin ® + Corticosteroide).

peroberfläche und Tag; die Behandlung erstreckte sich über einen Zeitraum von 165 Tagen. Nach Abschluß der Therapie ließ sich eine deutliche Schilddrüsenvergrößerung diagnostizieren, deren Genese mit der verabfolgten Therapie in unmittelbaren Zusammenhang gebracht werden muß.

Zur Vergrößerung eines bereits bestehenden Kropfes kam es bei einem an rheumatoider Arthritis (primär chron. Polyarthritis) erkrankten 16jährigen Knaben. Insgesamt 8mal 20 Einheiten Corticotropin i. v. bewirkten eine Halsumfangszunahme um 12,7 % des Ausgangswerts. Nach Absetzen der Corticotropingaben war eine deutliche Rückbildung des Kropfes zu beobachten, die alte Strumengröße wurde wieder erreicht.

Diskussion

Von EGER wurde aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen an der Rattenthyreidea die therapiebedingte Schilddrüsenvergrößerung nach Gabe von Butazolidin® im Sinne einer hypophysär ausgelösten Hyperplasie des Schilddrüsenparenchyms zum Ausgleich eines bestehenden Thyroxin- und Trijodthyronindefizits im Plasma gedeutet. Intrathyreoidal fand sich eine Vergrößerung der Parenchymkerne und eine Höhenzunahme der Zellepithelien, während die Hirnanhangsdrüse deutliche Zeichen einer funktionellen Überbeanspruchung erkennen ließ. Ursächlich liegt den anatomischen Veränderungen eine Hemmung der Jodspeicherung und Jodverwertung durch die Thyreidea zugrunde (CASTENFORS et al., CHITI u. Mitarb., ENGLEMAN, FAZIO et al., GREEN u. a., HARWERTH u. a.). Das Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels regt die Hypophyse zu vermehrter Thyreotropinausschüttung an (KRÜSKEMPER).

Eine Beeinträchtigung der Thyroxin- und Trijodthyroninsynthese durch exogen zugeführte Nebennierenrindenhormone bzw. deren synthetische Abkömmlinge ist tierexperimentell und klinisch von verschiedenen Autoren wie CORVILAIN, FELLINGER et al., PERRY, RICHARDSON u. a., SHIRAKAWA und VERECKEI beobachtet worden.

Wenn die antirheumatisch wirksamen Substanzen der hier besprochenen Art eine rein parenchymatöse Schilddrüsenvergrößerung bedingen, dann müssen sie am stärksten strumigen in den Jahren wirken, in denen die Schilddrüse schon physiologischerweise parenchymatös angelegt ist und wenig Kolloid enthält. Diese Bedingung wird ohne Einschränkung im Säuglings- und dem frühen Kleinkindalter erfüllt. Anders verhält es sich mit der Thyreidea des Erwachsenen: In ihrem Kolloidreichtum besitzt sie ein großes Thyroxin- und Trijodthyroninreservoir, durch dessen angemessenen Ab-

bau die therapiebedingte Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese weitgehend kompensiert werden kann.

Übergangsformen im histologischen Bild der Thyreoidea sind schon in den ersten Lebensjahren regelmäßig anzutreffen. Nach dem radikalen Kolloidschwund beim Neugeborenen füllt sich ein Teil der Follikel wieder an, andere bleiben leer und weiterhin unentfaltet. So entsteht eine Mischform zwischen parenchymatösem Organ und Kolloidschilddrüse, wobei die Kolloidfraktion nach und nach immer mehr die Oberhand gewinnt. Die Drüse „reift“ heran in einem stetig fortschreitenden Prozeß, welcher schließlich mit der voll ausgeprägten „Thyreoidea kolloides makrofollikularis“ frühestens in der Präpubertätszeit seinen vorläufigen Abschluß findet.

Wird dieser Reifungsprozeß an irgendeiner Stelle durch Hemmung der Thyroxin- und Trijodthyroninsynthese unterbrochen, so ist die Unterbrechung um so schwerwiegender, je weniger Kolloid der Drüse zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung steht, d. h. je größer ihr Parenchymanteil ist oder je jünger der Patient. Die Disposition der kindlichen Thyreoidea zur Strumenbildung unter der antirheumatischen medikamentösen Langzeittherapie nimmt infolgedessen mit zunehmendem Lebensalter immer mehr ab, was sich in einem Rückgang der Kropfhäufigkeit bei den entsprechend behandelten älteren Kindern äußern muß, wie er in der vorliegenden Statistik deutlich zur Geltung kommt.

Für die Abhängigkeit der Strumengröße von der Dauer der antirheumatischen Behandlung mit Butazolidin® und Butazolidinkombinaten ist bedeutungsvoll, daß der Plasmaspiegel des Pharmakons auch bei langzeitiger Verabreichung nur bis zu einem gewissen Grenzwert ansteigt und eine wesentliche Kumulation mit Sicherheit ausgeschlossen werden darf (SCHULTZE-RHONHOF u. a.; v. RECHENBERG). Wenn sich demnach die initiale Schilddrüsenvergrößerung während der ersten 40 bis 50 Behandlungstage im Sinne der EGER'schen Versuche (s. o.) auf das vorhandene Mehrangebot an schilddrüsenwirksamem Hypophysenhormon zurückführen läßt, so wird sich ein erstmaliger Stillstand im Wachstum des Kropfes sinngemäß dann einstellen müssen, wenn das anfängliche Thyroxin- und Trijodthyronindefizit, der Anreiz zur verstärkten T.S.H.-Ausschüttung, von dem hyperplasierten funktionellen Schilddrüsen Gewebe annähernd ausgeglichen werden kann. Dieser Vorgang dürfte als ursächliches Moment für die sog. Stagnationsphase der Kropfentwicklung (s. 5) zu diskutieren sein. In der Folge wird die bislang vermehrte Thyreotropinausschüttung aus der Hypophyse reaktiv eingeschränkt und eine teilweise Rückbildung der hyperplasierten Thyreotropin produzierenden Hypophysenzellen veranlaßt. Dadurch sinkt der T.S.H.-Gehalt im Plasma ab, das Schilddrüsen Gewebe, von dem verstärkten Reiz befreit, bildet sich ebenfalls zurück, die Struma verkleinert sich („abfallende Phase“). Hand in Hand mit den histologischen Vorgängen in der Thyreoidea stellt sich ein niedrigerer Thyroxin- und Trijodthyroninspiegel ein, der bei fortgesetzter Therapie eine erneute Halsumfangszunahme aus denselben Gründen nach sich ziehen müßte, die anfangs für die Entstehung der Struma genannt wurden. An Hand von Beobachtungen an einigen rheumatischen Kindern konnte diese Folgerung auch klinisch bestätigt werden.

Zusammenfassung

1. An einem Krankengut von 275 Kindern mit rheumatoider Arthritis (primär chron. Polyarthritis), klassischem Morbus STILL und chron. rezidivierendem rheuma-

tischem Fieber wird unter der langzeitigen antirheumatischen Behandlung mit synthetischen Nebennierenrindenhormonen, mit Butazolidin® oder der Kombination von Butazolidin® und Corticosteroiden eine Häufung von Strumen nachgewiesen, wie sie in diesem Ausmaß beim Erwachsenen niemals beobachtet werden konnte. Im einzelnen fanden sich:

Bei der alleinigen Corticosteroidapplikation	11,11 % Strumen,
bei der Alleinbehandlung mit Butazolidin®	23,96 % Strumen,
bei der Kombinationstherapie mit Butazolidin® und synthet. Nebennierenrindenhormonen	38,75 % Strumen.

(Auch unter Berücksichtigung der entsprechenden statistischen Vertrauensintervalle sind die jeweiligen Werte signifikant.)

2. Am häufigsten entwickelte sich die therapiebedingte Struma bei den jüngeren Kindern. Ursächliche Zusammenhänge werden diskutiert.

3. Beide Geschlechter waren gleich häufig von der Schilddrüsenvergrößerung betroffen.

4. Die Intensität der Kröpfe stand in den beobachteten therapeutischen Mengenbereichen in direktem Verhältnis zur Dosis der verabreichten Pharmaka.

5. Konstante therapeutische Dosen gaben Aufschluß über die Abhängigkeit der Strumengröße von der Dauer der Medikation. Für die Butazolidinbehandlung und die Kombinationstherapie mit Butazolidin® und synthet. Nebennierenrindenhormonen konnte folgendes Schema aufgestellt werden:

- Initialphase der Kropfentwicklung: Intensive Halsumfangszunahme während der ersten 40 bis 50 Behandlungstage.
- Stagnationsphase der Kropfentwicklung: Im wesentlichen unveränderte Kropfgröße zwischen dem 40.—50. und dem 90. Behandlungstag bei der Alleinmedikation von Butazolidin® bzw. dem 75. Behandlungstag bei der Kombinationstherapie mit Butazolidin® und Corticosteroiden.
- Abfallende Phase der Kropfentwicklung: Abnahme des Halsumfangs innerhalb des restlichen beobachteten Behandlungszeitraums (Butazolidin®-Alleinmedikation wurde bis zum 150., die Kombinationstherapie mit Butazolidin® und synthet. Nebennierenrindenhormonen bis zum 100. Behandlungstag verfolgt).

6. Es wird über vereinzelte Beobachtungen von Strumabildung bei langzeitiger Gabe von Tanderil®, bei der Kombinationstherapie mit Tanderil® und Corticosteroiden, bei Gabe von Tomanol® und antirheumatischer Behandlung mit Pyramidon® berichtet sowie über die Vergrößerung einer bereits bestehenden Struma unter i. v. Infusion von Corticotropin.

7. Das Absetzen der medikamentösen antirheumatischen Behandlung mit den erwähnten Pharmaka infolge der Kropfbildung wurde nur in etwa 8 % der gesamten Strumenfälle notwendig. Die klinischen Erscheinungen der therapiebedingten Strumen waren demnach verhältnismäßig gering und keineswegs dazu angetan, die bekannten Vorteile bes. des Butazolidin® bei der Behandlung der rheumatischen Erkrankungen des Kindes in Zweifel zu ziehen.

Résumé

Dans un ensemble de 275 enfants souffrant de diverses affections rhumatismales (polyarthrite chronique évolutive, maladie de STILL classique, fièvre rhumatismale récidivante) il a été constaté, au cours de traitements antirhumatismaux de longue durée à base de corticostéroïdes synthétiques, de phénylbutazone ou de la combinaison de ces deux substances, l'apparition — en nombre frappant, de goîtres. Cette fréquence n'a encore jamais été constaté chez les adultes.

1. Les chiffres suivants illustrent l'importance de cet effet secondaire: Après administration de

corticostéroïdes seuls	goître	dans 11,11 % des cas
phénylbutazone (seul)	goître	dans 23,96 % des cas
corticostéroïdes et phénylbutazone combinés	goître	dans 38,75 % des cas

(Ces taux sont significatifs, même en tenant compte des décalages statistiques adéquats.)

2. L'apparition de goîtres dus au traitement s'observe surtout chez les enfants les plus jeunes.

3. Cette hypertrophie de la glande thyroïde survient en proportion égale dans les deux sexes.

4. La grosseur du goître semble en rapport direct avec la dose administrée des substances en question.

5. Le dosage thérapeutique constant permet de prouver la dépendance du volume du goître de la durée de la médication. Pour le traitement à base de phénylbutazone et le traitement combiné (hormones synthétiques et phénylbutazone), il a été possible d'établir le schéma suivant:

a) Phase initiale de la formation du goître: augmentation rapide du volume du cou

b) Phase de stagnation: il n'y a pas de changements notables entre le 40^e-50^e jour et le 90^e jour du traitement par phénylbutazone et jusqu'au 75^e jour du traitement combiné.

c) Phase de régression: Diminution du volume du cou pendant la dernière période de traitement (par phénylbutazone seul suivi jusqu'au 150^e jour, traitement combiné suivi jusqu'au 100^e jour).

Le développement de goîtres a également été observé après des traitements de longue durée au Tanderil, ou Tandéril combiné aux corticostéroïdes, après l'administration de Tomanol et le traitement des rhumatismes à base de pyramidon. On a également observé l'augmentation de volume d'un goître préexistant après des infusions intra-veineuses de corticotropine.

Ce n'est que dans environ 8% des cas d'apparition de goîtres qu'il a été nécessaire d'interrompre le traitement antirhumatismal. Les manifestations cliniques des goîtres dus aux mesures thérapeutiques ont donc été relativement minimes et ne permettent pas de mettre en doute les avantages bien connus des médications antirhumatismales, et particulièrement du phénylbutazone.

Summary

1. In 275 children with rheumatoid arthritis, the classical morbus STILL and chronically relapsing rheumatic fever an accumulation of strumae is proved under a longtime antirheumatic treatment with synthetic corticosteroids, with Butazolidin® or a combination of Butazolidin® and corticosteroids, which could never be observed to this extent in adults. We found:

In a solitary corticosteroid application	11.11 % strumae
In a solitary treatment with Butazolidin®	23.96 % strumae
In a combination therapy with Butazolidin® and synthetic corticosteroids	38.75 % strumae.

(These values are significant even after considering the statistical error.)

2. The strumae caused by treatment developed most often in young children. Causal relationships are discussed.

3. Both sexes were equally affected by thyroid enlargements.

4. The intensity of the goiter stood in direct relationship to the dosage of the administered drugs.

5. A constant therapeutic dosage showed a direct relationship of the size of the struma to the length of medication. For the Butazolidin® treatment and for the combination therapy with Butazolidin® and synthetic corticosteroids the following could be set up:

a) Initial phase of the struma development: intensive increase of the width of the neck during the first 40-50 days of treatment.

b) Stagnation phase of struma development: mostly unchanged size of the struma between the 40th to 50th and the 90th day of treatment with the solitary treatment with Butazolidin®, or the 75th day of treatment with combination therapy with Butazolidin® and corticosteroids.

c) declining phase of struma development: decrease of width of the neck within the remaining time of treatment (Butazolidin® medication was observed until the 150th day, the combination therapy of Butazolidin® and synthetic corticosteroid until the 100th day of treatment).

6. Single observations of struma development after longtime administration of Tanderil[®], combination therapy with Tanderil[®] and corticosteroids, administration of Tomanol[®] and an antirheumatic treatment with Pyramidon[®] as well as the enlargement of an already existing struma after intravenous infusion of Corticotropin are reported.

7. A discontinuation of antirheumatic treatment with the mentioned drugs was necessary in only 8% of the struma patients because of struma development. The clinical symptoms of the strumae which developed due to therapy were relatively small and by no means diminished the known advantages, especially of Butazolidin[®], in the treatment of rheumatic diseases of children.

Schrifttum

CASTENFORS, H., O. LÖVGREN und A. M. ALLGOTH, Act. rheum. scand. **2**, 244–250 (1956). – CHITI, E und G. CAPPONI, Arch. E. Maragliano **10**, 1215–1224 (1955). – CORVILAIN, J., Brit. Med. J. **II**, 915 (1953). – EGER, W., Pharmak. **224**, 1–12 (1955); **225**, 170–172 (1955). – ENGLEMAN, E. P., Ann. Rheum. Dis. **11**, 297–298 (1952). – FAZIO, B., U. COSTA und M. DE CARLO, Arch. E. Maragliano **11**, 111–114 (1955). – FELLINGER, K., H. BRAUNSTEINER, H. KOLDER und H. VETTER, Arch. Exper. Path. Pham. **219**, 440–455 (1953). – GREEN, T. W., W. E. WHITE, E. P. ENGLEMAN und M. A. KRUPP, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **82**, 155 (1953). – HARWERTH, H. G. und F. WÖHLER, Proc. III, Europ. Rheumat. Congr. 613–615 (Amsterdam 1956). – KRÜSKEMPER, H. L., Z. Rheumaforschg. **14**, 180–186 (1955). – PERRY, W. F., Endocrin. **49**, 284 (1951). – PFANZAGL, J., Allg. Methodenlehre d. Statistik II, 74–78 (Sammlg. Göschen, 1962). – V. RECHENBERG, G., Butazolidin (Stuttgart 1962). – RICHARDSON, S., J. R. HILL, R. S. REISS, P. H. FORSHAM und G. W. THORN, J. Clin. Endocrin. **10**, 1375–1376 (1950). – SHIRAKAWA, G., Exc. Int. Med. **II**, 1453 (1956). – SCHULTZE-RHONHOF, J. und G. KÖLLE, Z. Rheumaforschg. **23**, 109–115 (1964). – VERECKEI, I., Z. inn. Med. **13**, 173 (1958); **14**, 488–493 (1959).

Anschrift des Verfassers:

Dr. G. BEYER, Rheuma-Kinderklinik der Inneren Mission, 8100 Garmisch-Partenkirchen

LEBENS LAUF

Am 15. Juni 1937 wurde ich, Gerd Joachim Beyer, als Sohn des Kaufmanns Friedrich Beyer und seiner Ehefrau Emilie Beyer, geb. Zimmermann, in Berlin-Dahlem geboren.

Von 1944 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Lauda und anschließend das humanistische Gymnasium in Tauberbischofsheim bzw. ab Januar 1952 die Gymnasialabteilung der Oberrealschule mit humanistischem Gymnasium in Garmisch-Partenkirchen, wo ich am 17. Juli 1958 die Reifeprüfung bestand.

Vom Wintersemester 1958/59 bis zum Sommersemester 1964 war ich ordentlicher Studierender an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Hier legte ich im Oktober 1959 die naturwissenschaftliche und im Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Das ärztliche Staatsexamen habe ich an gleicher Stätte am 15. November 1965 bestanden.

